

Е.И.Шмелев

Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких

ГУ "Центральный НИИ туберкулеза РАМН": 107564, Москва, Яузская аллея, 2

E.I.Shmelev

Current opportunities to improve dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea, lung hyperinflation, air trapping, long-acting beta-2-agonists, formoterol, extrafine aerosol.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, гиперинфляция легких, "воздушные ловушки", β_2 -агонисты длительного действия, формотерол, экстрамелкодисперсный аэрозоль.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является предметом особого внимания пульмонологов, клиницистов смежных специальностей, а также представителей фундаментальных разделов медицинской науки. Это связано не только с изменением представлений о ХОБЛ – переходом от абсолютной бесперспективности терапии (1990-е годы) к декларированию возможностей не только снижения скорости прогрессирования заболевания, но и улучшения функциональных показателей у больных, что продемонстрировано в исследовании ECLIPSE [1]. В последней версии руководства GOLD [2] практически ничего не говорится о фенотипах ХОБЛ, однако в публикациях и выступлениях экспертов последних лет выделяется множество фенотипов этого заболевания, отличающихся выраженностью и характером воспаления, наличием сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет и т. д.), ответом на терапию, вариабельностью бронхиальной гиперреактивности, частотой обострений, переносимостью физической нагрузки и т. д. Список этот будет продолжаться по мере получения новых научных данных о сущности ХОБЛ и ее выраженных системных проявлений.

Само учение о ХОБЛ в настоящее время делает новый виток развития, при этом все большее значение придается индивидуализации терапии при помощи новых лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания. Несмотря на множество фенотипов больных ХОБЛ, одышка остается универсальным признаком этого заболевания, объединяющим разные фенотипы, а средства и методы ее компенсации играют важнейшую роль в лечебных программах при различных фенотипах ХОБЛ. При этом непосредственная эффективность любого лечебного воздействия на больных ХОБЛ оценивается по снижению выраженности одышки, что проявляется повышением переносимости физической нагрузки.

Одним из основных механизмов развития одышки и дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ

служит феномен "воздушной ловушки" (избыточной задержки воздуха в альвеолах). При нагрузке и учащении дыхания повышается функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) и прогрессирует динамическая гиперинфляция (гипервоздушность, гипервздутие) легких (ГИЛ) с формированием "воздушных ловушек". Динамическая ГИЛ приводит к изменению соотношения длины и напряжения инспираторных мышц, особенно диафрагмы, что способствует неэффективному паттерну дыхания и снижает способность дыхательных мышц к созданию отрицательного внутриплеврального давления. В настоящее время считается, что ГИЛ развивается уже на ранних стадиях ХОБЛ и служит основным механизмом возникновения одышки при нагрузке.

У здоровых людей при спокойном дыхании конечный экспираторный объем легких (ФОЕ) равен объему релаксации легочной системы (V_r), т. е. объему легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю. ГИЛ определяется как повышение ФОЕ от предсказанных значений, что может быть результатом увеличения V_r вследствие потери эластической тяги легких (эмфиземы). Динамической ГИЛ называется состояние, при котором ФОЕ превышает V_r в результате того, что времени выдоха недостаточно для декомпрессии легкого до уровня V_r до начала следующего вдоха [3]. Такое состояние возникает при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока, т. е. при повышении сопротивления дыхательных путей и потере эластической отдачи легких и укорочении времени выдоха (например, при высокой частоте дыхания).

Наиболее неблагоприятным проявлением динамической ГИЛ является влияние на дыхательную мускулатуру, приводящее к снижению ее функции как генератора давления в дыхательных путях [4]. Однако в исследовании *T.Similowski et al.* [5] показано, что сократительная способность диафрагмы при ХОБЛ в условиях приближения к нормальным легочным объемам полностью сохранена или даже выше нормы, т. е. основной причиной снижения силы

дыхательных мышц являются не изменения самой мышечной ткани, а именно ГИЛ. При ГИЛ диафрагма поставлена в невыгодные условия:

- происходит укорочение ее длины и смещение в менее выгодную позицию на кривой длина–напряжение. В норме при изменении легочных объемов от ФОЕ до общей емкости легких (ОЕЛ) происходит укорочение диафрагмы на 30–40 %. Однако многие больные ХОБЛ имеют значения ФОЕ, даже превышающие ОЕЛ у здоровых, поэтому у них можно предполагать значительное укорочение длины и уменьшение силы сокращения диафрагмы;
- ГИЛ меняет геометрию диафрагмы – происходит ее уплощение, следовательно, и увеличение радиуса кривизны, что ведет к снижению трансдиафрагмального давления;
- при ГИЛ уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции – та часть диафрагмы, которая прилегает к внутренней поверхности грудной клетки и играет важную роль в экспансии диафрагмой грудной клетки. Экспансия нижних отделов грудной клетки тесно связана с величиной зоны аппозиции, которая в норме уменьшается при увеличении легочных объемов от остаточного объема до ОЕЛ [3]. Уменьшение зоны аппозиции при ГИЛ также вносит определенный вклад в снижение давления, развиваемого диафрагмой при сокращении.

Одним из основных последствий динамической ГИЛ является создание внутреннего положительного давления в конце выдоха – давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в конце выдоха (ауто-ПДКВ). У тяжелых больных ХОБЛ вне обострения уровень ауто-ПДКВ не превышает 7–9 см вод. ст., при острой дыхательной недостаточности у спонтанно дышащих пациентов ауто-ПДКВ достигает 18 см вод. ст., а у находящихся на искусственной вентиляции легких – 20–22 см вод. ст. Наличие ауто-ПДКВ приводит к увеличению нагрузки на респираторный аппарат и повышению работы дыхания. В условиях ауто-ПДКВ инициация сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока: вдох начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает ауто-ПДКВ – только после этого альвеолярное давление становится отрицательным. Таким образом, ауто-ПДКВ является инспираторной пороговой нагрузкой, которая увеличивает эластическую работу дыхания [3].

Динамическая ГИЛ приводит к значимым нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Повышение колебаний внутриторакального давления во время респираторного цикла оказывает выраженное влияние на венозный возврат, функцию правого желудочка и сердечный выброс. Для сердца и крупных сосудов, находящихся в грудной полости, плевральное давление является окружающим давлением. Изменение плевального давления происходит при вентиляции и дыхательных маневрах, в то время как легочное сосудистое сопротивление меняется вместе с изменениями легочных объемов. Та-

ким образом, независимо от изменений со стороны системного артериального давления, сердце находится в условиях смены давления и сосудистого сопротивления.

Феномен "воздушных ловушек", который удается визуализировать с помощью компьютерной томографии, обусловлен нарушением / замедлением опорожнения альвеол в фазу выдоха, что является следствием хронического воспаления на уровне мелких дыхательных путей (рис. 1).

В сложной иерархии причинно-следственных отношений при ХОБЛ воспаление является главным патогенетическим механизмом. Современными концепциями ХОБЛ определяется как хроническое воспалительное заболевание, связанное с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. При этом воспаление захватывает все легочные структуры, в т. ч. и паренхиму. Еще одной особенностью ХОБЛ, связанной с воспалением, является неуклонное прогрессирование, ведущее к нарастанию ее главного признака – хронической дыхательной недостаточности, что дает основание считать воспаление ключевым элементом ХОБЛ.

Детальный анализ факторов риска ХОБЛ позволяет заключить, что практически всегда при формировании ХОБЛ происходит интеграция внешних (экологическая агрессия) и внутренних (генетическая предрасположенность) факторов риска. Разнообразие вариантов течения ХОБЛ, вероятно, определяется различиями вкладов внешних и внутренних факторов в формирование болезни у конкретного пациента. Вследствие суммации факторов риска развивается хронический воспалительный процесс, в который вовлекаются все морфологические структуры бронхов разного калибра, интерстициальная (перибронхиальная) ткань и альвеолы. Главным следствием действия этиологических факторов является хроническое воспаление, локализация и особенности пусковых факторов которого определяют специфику патологического процесса.

Итак, хроническое воспаление – это универсальная реакция на воздействие всех известных (и предполагаемых) факторов риска. С другой стороны, хроническое воспаление – главная причина всех функциональных и морфологических проявлений ХОБЛ. Преимущественная локализация хронического воспаления, характер его течения определяет индивидуальность ХОБЛ, скорость прогрессирования, свидетельствует об адекватности терапии и является важным прогностическим фактором. Воздействие этиологических факторов на клеточные элементы,

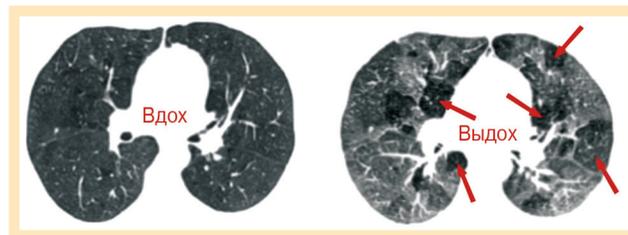


Рис. 1. Компьютерная томография легких: зоны "воздушных ловушек" на выдохе указаны стрелками

участвующие в воспалении, запускает процессы повреждения и репарации, идущие одновременно и определяющие морфологические и функциональные проявления ХОБЛ. Практически все клеточные элементы респираторной системы под влиянием этиологических факторов активируются и участвуют в воспалительной реакции, которая, по сути, является результатом клеточной кооперации. В сложной иерархии межклеточных взаимоотношений, происходящих в разные фазы воспаления, ключевая роль принадлежит нейтрофилам.

Курение ведет к 10-кратному увеличению содержания нейтрофилов в дистальных отделах респираторной системы. Под влиянием курения происходит полимеризация актина нейтрофилов, что существенно снижает их деформируемость. При этом задерживающиеся в капиллярах нейтрофилы окружены очень малым количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что создает условия для патогенного действия нейтрофилов.

Одновременно включается другой механизм, определяемый эндотелием сосудов. Под влиянием воспалительных медиаторов (гистамин, фактор активации тромбоцитов, фактор некроза опухоли, интерлейкин – IL-1 β) усиливается экспрессия адгезивных молекул (P- и E-селектинов) на эндотелиальных клетках, ведущая к прикреплению нейтрофилов к сосудистой стенке с помощью специальных рецепторов. После прикрепления к эндотелию нейтрофилы мигрируют через пространство между эндотелиальными клетками, которые увеличиваются под влиянием медиаторов воспаления. Направленность движения нейтрофилов определяется различными хемоаттрактантами, среди которых лейкотриен В₄, фактор активации тромбоцитов, комплемент С5 и никотин; самый сильный из них – IL-8.

Проникая в межклеточное пространство, нейтрофилы, наряду с выделением провоспалительных медиаторов, обладающих хемотаксическим действием для других нейтрофилов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен В₄, 12-НЕТЕ, простагландины Е₂ и F_{2a}), выделяют ряд субстанций, обладающих мощным деструктивным потенциалом, распространяющимся практически на все молекулярные компоненты тканей: липиды, белки, нуклеиновые кислоты. В условиях гигантского скопления нейтрофилов в капиллярной сети альвеол, где местный антипротеазный потенциал, определяемый плазменными факторами, быстро истощается, происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование эмфиземы.

Еще один важный элемент патогенного воздействия нейтрофилов – оксидативный стресс, т. е. выделение непомерно большого (превышающего физиологические потребности) количества свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием. Активные формы кислорода и оксид азота оказывают мощное оксидантное действие на все структуры респираторной системы.

Наиболее изученным экзогенным источником оксидантов является курение, а эндогенным – нейтрофилы и альвеолярные макрофаги. Сигаретный

дым – наиболее опасный инициатор оксидативного стресса в легких. Основными оксидантами табачного дыма являются O₂⁻, O₃, OH[·], H₂O₂, NO, NOCl⁻. Известно, что при ХОБЛ в легких, особенно в альвеолярных макрофагах, скапливается большое количество железа. Реализация действия оксидантов осуществляется при участии ионов железа в качестве катализатора.

Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на ключевые структуры легких: соединительную ткань, ДНК, липиды, протеины; усиливается синтез гликоконъюгатов слизи эпителиальными клетками, повреждаются функции ресничек, стимулируется формирование тромбосанов, уменьшается активность сурфактанта, повреждаются фибробласты, усиливается эндотелиальная проницаемость; в ответ на инактивацию ингибиторов протеаз при помощи эластазы разрушаются альвеолярные стенки, экстрацеллюлярные мембранные протеины и стимулируется синтез IL-8.

Основу хронически текущего воспаления составляют процессы повреждения и репарации, происходящие при ХОБЛ, которые регулируются громадным количеством экзогенных и эндогенных провоспалительных и противовоспалительных медиаторов и проявляются на всех уровнях респираторной системы: защитной слизи, эпителиальных клеток и интерстициальной ткани.

Итак, динамическая ГИЛ, проявляющаяся формированием "воздушных ловушек" и обуславливающая каскад патологических изменений при ХОБЛ, является преимущественно результатом воспалительного поражения дистальных отделов легких – мелких дыхательных путей, от возможностей непосредственного воздействия на которые в значительной мере зависит успех лечения ХОБЛ. Это универсальное положение относится и к ограничению / прекращению действия внешних факторов риска ХОБЛ (курение и др.), проникающих в дистальные отделы респираторной системы.

Ингаляционные бронходилататоры длительного действия (ДД) являются главными средствами в терапии ХОБЛ (GOLD-2011). При назначении ингаляционных бронходилататоров ДД – антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов – целесообразно учитывать распределение рецепторов к этим препаратам в разных отделах респираторного тракта. Если плотность М-холинорецепторов в крупных дыхательных путях высокая, а в малых (внутренний диаметр ≤ 2 мм) – низкая, то плотность β_2 -адренорецепторов одинаково высока и в крупных, и в малых дыхательных путях [6–9]. В связи с этим необходимо доставлять β_2 -агонисты ДД в т. ч. и в малые дыхательные пути, что возможно только при использовании экстрамелкодисперсных (ЭМД) препаратов [10].

Хорошо известно мощное бронходилатирующее действие формотерола – β_2 -агониста ДД, обладающего способностью эффективно преодолевать ГИЛ (рис. 2).

Эффект бронходилататоров определяется не только механизмом его действия, но и эффективностью

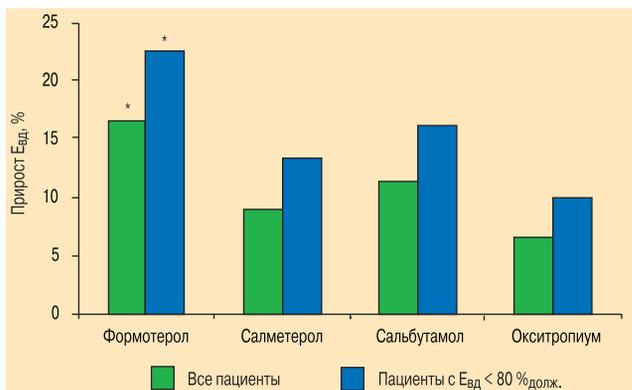


Рис. 2. Влияние различных БД на показатели ГИЛ (емкость вдоха – $E_{вд}$) у больных ХОБЛ [11]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с салметеролом и окситропиумом.

ингаляционных устройств – дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) или дозированного порошкового ингалятора (ДПИ), используемых для его доставки (рис. 3). Препарат Атимос (формотерол, выпускаемый в виде ДАИ по технологии Модулит) образует ЭМД-аэрозоль с размером частиц < 1 мкм, что позволяет ему хорошо проникать в мелкие дыхательные пути, тогда как порошковый ингалятор Аэролайзер создает значительно более крупные частицы [12, 13]. Кроме того, в случае ДАИ капли аэрозоля при соударении со стенками воздухоносных путей могут дробиться на более мелкие капли, а частицы порошка из ДПИ фиксируются при первом соприкосновении со слизистой, что также ограничивает проникновение порошковой формы в дистальные бронхи. Для эффективной ингаляции из порошкового ингалятора требуется, чтобы пациент мог обеспечивать значительный и длительный поток воздуха на вдохе, в то время как для использования ДАИ достаточно медленного вдоха.

Для достижения эффективной бронходилатации при ХОБЛ рациональным является сочетанное воздействие как на М-холинорецепторы, сконцентрированные преимущественно в крупных бронхах, так и на β_2 -адренорецепторы, находящиеся и в крупных, и в мелких дыхательных путях. Это достигается при рациональном сочетании соответствующих препаратов с определенной формой доставки. Такой рациональной комбинацией является сочетание тиотропия бромид (не является ЭМД) и Атимоса (ЭМД-формотерол). Эти препараты достигают соответствующих зон респираторного тракта (рис. 4), что позволяет добиться максимального бронходилатационного эффекта [12, 14].

В рандомизированном слепом перекрестном исследовании, проведенном среди больных ($n = 80$) среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, продемонстрирован синергизм комбинации формотерола с тиотропием [17]. Показано, что добавление формотерола к тиотропию позволяет не только добиться улучшения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на протяжении 24 часов, но и существенно уменьшить одышку и потребность в бронхорасширяющих препаратах короткого действия (рис. 5).

Проведенные исследования позволяют применять ЭМД формотерол (Атимос) в лечении пациентов с любой категорией ХОБЛ как в виде монотера-

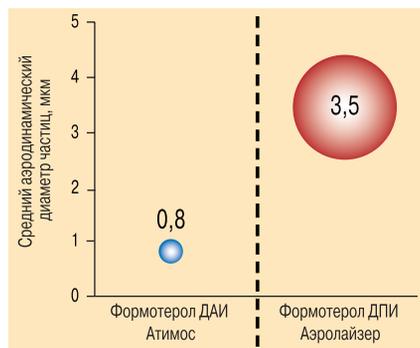


Рис. 3. Средний аэродинамический диаметр частиц аэрозоля формотерола, образуемого различными ингаляторами [12, 13]

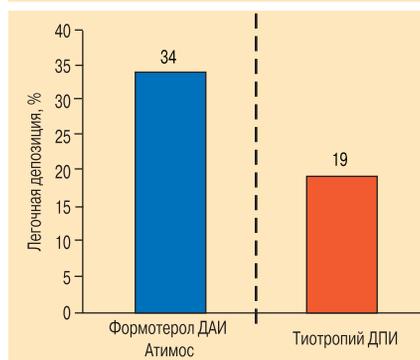


Рис. 4. Легочная депозиция формотерола (Атимос, ЭМД ДАИ, средний аэродинамический диаметр частиц – 0,8 мкм) и тиотропия (ДПИ Хэндишалер, средний аэродинамический диаметр частиц – 4,1 мкм) [12, 14–16].

пии (категории А и В), так и в комбинации с тиотропием (категории С и D).

Начиная с категории С, больным ХОБЛ назначают ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (GOLD, 2013). При этом идея использовать ЭМД-препараты для повышения эффективности ингаляционной терапии явилась весьма продуктивной. При помощи ЭМД-комбинации формотерола и беклометазона (Фостер), производимой с применением технологии Модулит, противовоспалительный эффект достигается меньшими дозами препаратов. В результате исследований, проведенных в Европе, доказана высокая эффективность Фостера при ХОБЛ,

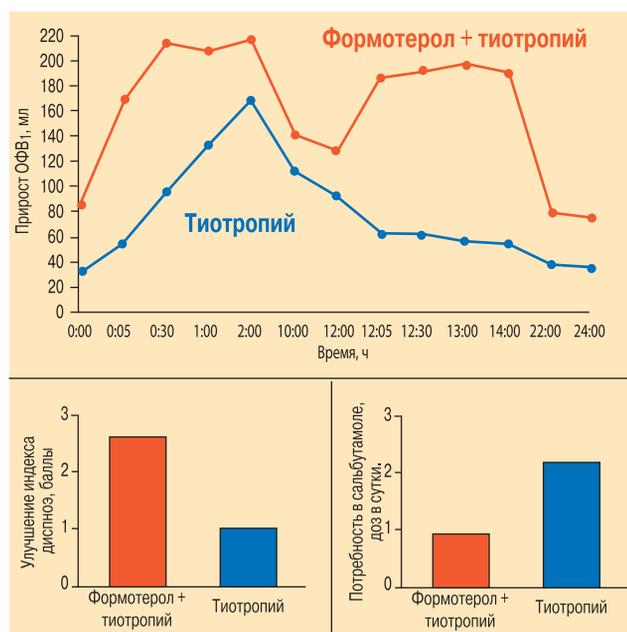


Рис. 5. Влияние формотерола при добавлении к тиотропию на динамику $ОФВ_1$ в течение 24 ч, одышку и потребность в бронхорасширяющих препаратах короткого действия [17]



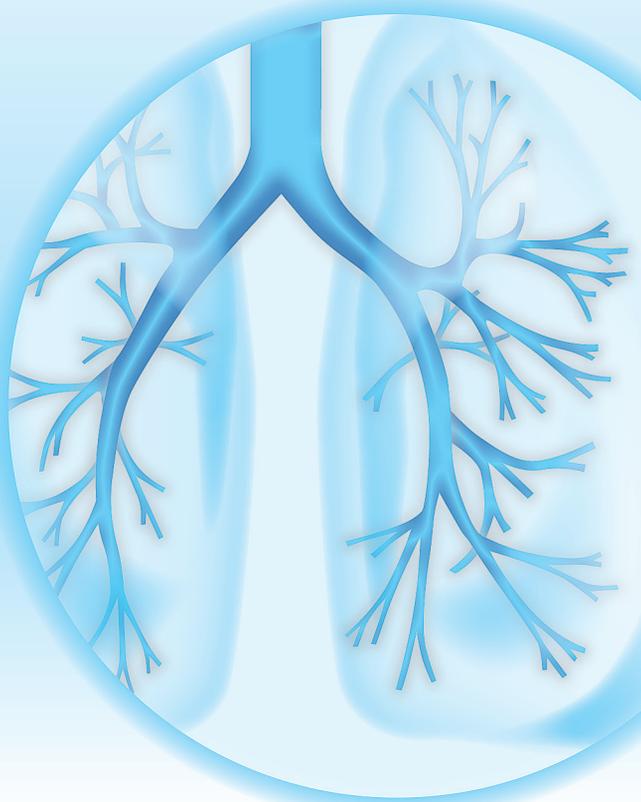
АТИМОС

формотерол 12 мкг/доза; 120 доз



Атимос (экстрамелкодисперсный формотерол) – безошибочный выбор для лечения пациентов с любой категорией ХОБЛ¹:

- A:** в монотерапии
- B:** в монотерапии (или в комбинации с тиотропием)
- C:** в комбинации с ИГКС* (или с тиотропием)
- D:** в комбинации с ИГКС (или/и с тиотропием)



120 ДОЗ



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Входит в ЖНВЛП² и ЛЛО³

* Ингаляционные глюкокортикостероиды.

¹ Согласно GOLD-2011 формотерол может быть использован у всех категорий больных ХОБЛ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 // www.goldcopd.com.

² Формотерол, аэрозоль для ингаляций дозированный, включен в перечень ЖНВЛП (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. №2199-р);

³ Приказ Минздравсоцразвития России № 1340н от 10.11.2011 г. (Рег. в Минюсте N 22368 от 23.11.2011 г.); обновленный Перечень лекарственных препаратов, в т.ч., перечень ЛП, назначаемых по решению врачебной комиссии ЛПУ, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Къези Фармасьютикалс»

Тел.: (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11
www.chiesi.ru

ЛС-001740

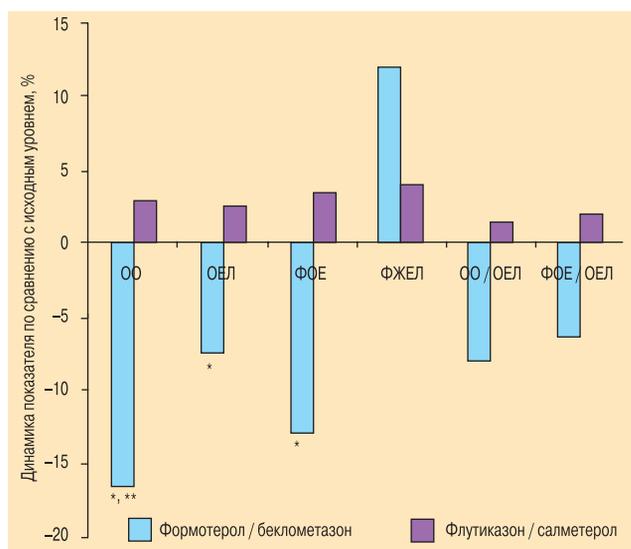


Рис. 6. Влияние ЭМД формотерола / беклометазона и флутиказона / салметерола на ГИЛ у больных ХОБЛ [18]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с флутиказоном / салметеролом. ОО – остаточный объем; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

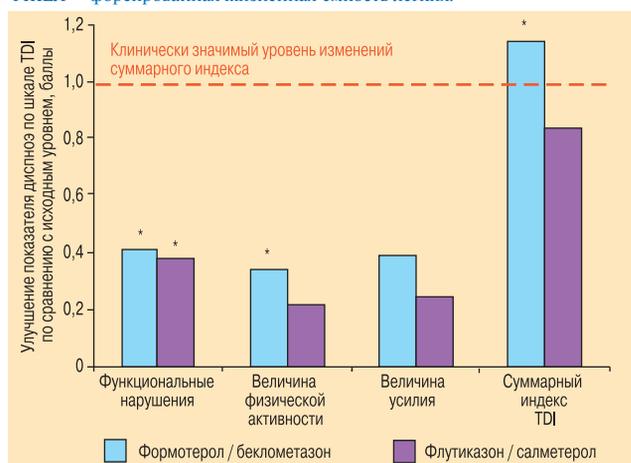


Рис. 7. Влияние ЭМД формотерола / беклометазона и флутиказона / салметерола на одышку (Transition Dyspnea Index – TDI) у больных ХОБЛ [18]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

в т. ч. его способность достигать малых дыхательных путей и уменьшать признаки ГИЛ [18]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном у больных ХОБЛ с явлениями ГИЛ, ЭМД-комбинация формотерола и беклометазона превосходила комбинацию флутиказон / салметерол по влиянию на ГИЛ (рис. 6) и вследствие этого – на выраженность одышки (рис. 7).

Заключение

В настоящее время готовится регистрация препарата Фостер в России в качестве средства для лечения ХОБЛ. Приведенные данные еще раз подтверждают известное положение о том, что технология и ингаляционное устройство, используемые для доставки препарата, играют не менее важную роль, чем сама лекарственная субстанция. Так, экстрамелкодисперсные препараты способны достигать малых дыхательных путей, обеспечивая тем самым более выраженное уменьшение гиперинфляции легких и облегчение одышки у больных ХОБЛ.

Литература

1. Al-Shair K., Mullerova H., Locantore N.W. et al. Fatigue significantly associated with COPD exacerbations: data from the ECLIPSE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A3974.
2. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. February 2013.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Руководство по респираторной медицине. М.: ГЭОТАР, 2007; т. 1–2.
4. De Troyer A., Brunko E., Leduc D., Jammes Y. Reflex inhibition of canine inspiratory intercostals by diaphragmatic tension receptors. *J. Physiol. (Lond.)* 1999; 514 (1): 255–263.
5. Similowski T., Yan S., Gauthier A.P. et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 917–923.
6. Tashkin D.P. The role of small airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23 (4): 233–242.
7. Hamid Q.A., Mak J.C., Sheppard M.N. et al. Localization of beta-2-adrenoceptor messenger RNA in human and rat lung using in situ hybridization: correlation with receptor autoradiography. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 206 (2): 133–138.
8. Adcock I.M., Gilbey T., Gelder C.M. et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, Pt 1): 771–782.
9. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. *Respir. Med.* 2000; 94 (Suppl. D): S13–S16.
10. Tulic M.K., Christodoulopoulos P., Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir. Res.* 2001; 2 (6): 333–339.
11. Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B. et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 86–94.
12. Acerbi D., Brambilla G., Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (3): 290–303.
13. Criece C.P., Meyer T., Petro W. et al. In vitro comparison of two delivery devices for administering formoterol: Foradil P and formoterol ratiopharm single-dose capsule inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2006; 19 (4): 466–472.
14. Meyer T., Brand P., Ehlich H. et al. Deposition of Foradil P in human lungs: comparison of in vitro and in vivo data. *J. Aerosol. Med.* 2004; 17 (1): 43–49.
15. Brand P., Meyer T., Weuthen T. et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47 (10): 1335–1341.
16. Haussermann S., Acerbi D., Brand P. et al. Lung deposition of formoterol HFA (Atimos / Forair) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients. *J. Aerosol. Med.* 2007; 20 (3): 331–341.
17. Terzano C., Petroanni A., Conti V. et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1701–1707.
18. Tzani P., Crisafulli E., Nicolini G. et al. Effects of beclomethasone / formoterol fixed combination on lung hyperinflation and dyspnea in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 503–509.

Информация об авторе

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, зав. отделом пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-90-08, e-mail: shmelev@mgts.ru

Поступила 23.12.13
© Шмелев Е.И., 2013
УДК 616.24-036.12-085